



(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2002-80321

(P2002-80321A)

(43) 公開日 平成14年3月19日 (2002.3.19)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

識別記号

F I

サーチコード<sup>\*</sup> (参考)

A 6 1 K 7/00

A 6 1 K 7/00

C 4 C 0 8 3

H

J

K

M

審査請求 未請求 請求項の数 7 O L (全 12 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2001-185774(P2001-185774)

(22) 出願日 平成13年6月20日 (2001.6.20)

(31) 優先権主張番号 特願2000-183937(P2000-183937)

(32) 優先日 平成12年6月20日 (2000.6.20)

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000001029

協和醗酵工業株式会社

東京都千代田区大手町1丁目6番1号

(72) 発明者 竹越 与一郎

アメリカ合衆国10580-1568ニューヨーク

州ライ市メイプルアベニュー80

(72) 発明者 高橋 知也

茨城県つくば市御幸が丘2番地 協和醗酵

工業株式会社筑波研究所内

(72) 発明者 大沼 俊雄

東京都板橋区中台3-27

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 化粧品

(57) 【要約】

【課題】 本発明は保湿機能に付け加えて、肌の老化抑制作用および肌質改善作用を有する化粧品に関する。

【解決手段】 本発明は、(1) ヒドロキシプロリンもしくはヒドロキシプロリンのN-アシル化誘導体またはその塩と、(2) 水溶性ビタミン、油溶性ビタミン、高分子ペプチド、高分子多糖、スフィンゴ脂質および海藻エキスからなる群から選ばれる少なくとも1つの成分とを含有してなる化粧品であって、保湿機能に付け加えて、肌の老化抑制作用および肌質改善作用を有するものである。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 (1) ヒドロキシプロリンもしくはヒドロキシプロリンのN-アシル化誘導体またはその塩と、

(2) 水溶性ビタミン、油溶性ビタミン、高分子ペプチド、高分子多糖、スフィンゴ脂質および海草エキスからなる群から選ばれる成分の少なくとも1つとを含有してなる化粧料。

【請求項2】 ヒドロキシプロリンもしくはヒドロキシプロリンのN-アシル化誘導体またはその塩を全重量に対し0.01〜5重量%含有する請求項1記載の化粧料。

【請求項3】 ヒドロキシプロリンが、シス-4-ヒドロキシ-L-プロリン、シス-4-ヒドロキシ-D-プロリン、シス-3-ヒドロキシ-L-プロリン、シス-3-ヒドロキシ-D-プロリン、トランス-4-ヒドロキシ-L-プロリン、トランス-4-ヒドロキシ-D-プロリン、トランス-3-ヒドロキシ-L-プロリンおよびトランス-3-ヒドロキシ-D-プロリンからなる群より選ばれるヒドロキシプロリンである、請求項1または2記載の化粧料。

【請求項4】 ヒドロキシプロリンが、微生物により生産されたヒドロキシプロリンである、請求項1〜3のいずれかに記載の化粧料。

【請求項5】 微生物が、アミコラトブシス属、ダクチロスポランジウム属およびストレプトマイセス属から選ばれる属に属する微生物由来のプロリン3位水酸化酵素またはプロリン4位水酸化酵素遺伝子を導入された微生物である、請求項4記載の化粧料。

【請求項6】 ヒドロキシプロリンのN-アシル化誘導体のアシル部分が、炭素数2〜23のアシルである、請求項1または2記載の化粧料。

【請求項7】 水溶性ビタミン、油溶性ビタミン、高分子ペプチド、高分子多糖、スフィンゴ脂質および海草エキスからなる群から選ばれる成分を全重量に対し0.0001〜10重量%含有する請求項1〜6のいずれかに記載の化粧料。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、保湿機能に付け加えて、肌の老化抑制作用および肌質改善作用を有する化粧料に関する。

【0002】

【従来の技術】 従来、しわ・たるみ・ドライスキン等のトラブルの原因である皮膚の老化や肌質の悪化防止等の美容効果を得る目的で、老化防止素材が広く化粧料に配合されてきた。

【0003】 化粧料に配合されている老化防止素材は、過酸化脂質抑制剤と細胞賦活剤に大別される。

【0004】 過酸化脂質抑制作用のある素材としては、 $\alpha$ -ヒドロキシ酸、ビタミンA、 $\beta$ -カロチン、ビタミ

ンB12、ビタミンE、また、プララルチン、プラトニン等の色素類、オウゴン、ルチン、ゴマエキス、茶エキス等がある。一方、細胞賦活剤としては、ムミネキス、グリコール酸、 $\gamma$ -アミノ酸、シアル酸、ローヤルゼリー、センブリエキス、トウヤク、高麗人参エキス等が知られている。

【0005】 また、細胞賦活剤としては、コラーゲン合成を促進する素材、肌質の改善作用のある素材等が知られている。

【0006】 コラーゲン合成を促進するものとしては、アスコルビン酸、トランスフォーミンググロースファクター  $\beta$ 1、プレートレットドライブドグロースファクター、ファイブプロバスタグロースファクター、インシュリンライクグロースファクター1等の各種グロースファクターおよびシルクプロテイン等が知られている。

【0007】 肌質の改善作用のある素材としては、アラントイン、アロエ抽出物、人参抽出物、胎盤抽出物、牛血液除タンパク質、発酵代謝物等が知られている。

【0008】 ヒドロキシプロリン誘導体がマウス肝臓破砕物の酸素消費量を増加させることより、皮膚の弾力性を保つことのできる化粧品として利用できるとの報告があるが(特開平1-131107号公報)、該公報中にはマウス肝臓破砕物の酸素消費量の増加とヒトの皮膚に対する効果との関係、および化粧品としての有効性に関するデータは一切示されておらず、該報告からヒドロキシプロリンの誘導体が化粧品の成分として有効であると結論づけることはできない。また、これまでに、ヒドロキシプロリンまたはヒドロキシプロリンの誘導体と水溶性ビタミン、油溶性ビタミン、高分子ペプチド、高分子多糖、スフィンゴ脂質、または海草エキスとの組み合わせ使用により、顕著な肌質改善効果が得られることは知られていない。

【0009】 保湿効果を増強させる目的で、ムチン(特開平5-339140号公報)、あるいは、グリシンペタインとピロリドンカルボン酸またはその塩(特開平9-87126号公報)等にアミノ酸を添加した化粧料の報告がある。また、荒れ肌の改善を目的として、グリチルレチン酸およびその誘導体並びにグリチルリチン酸およびその塩から選ばれる一種以上の成分にプロリン等を添加した化粧料の報告がある(特開平11-139951号公報)。該報告において、アミノ酸およびプロリン誘導体の例としてヒドロキシプロリンがあげられているが、ヒドロキシプロリンと、水溶性ビタミン、油溶性ビタミン、高分子ペプチド、高分子多糖、スフィンゴ脂質、または海草エキスとの組み合わせ使用による、化粧料としての効果に関するデータは示されていない。

【0010】

【発明が解決しようとする課題】 本発明の目的は、保湿機能に付け加えて、肌の老化抑制作用および肌質改善作用を有する化粧料を提供することにある。

## 【0011】

【課題を解決するための手段】本発明は、(1)ヒドロキシプロリンもしくはヒドロキシプロリンのN-アシル化誘導体またはその塩と、(2)水溶性ビタミン、油溶性ビタミン、高分子ペプチド、高分子多糖、スフィンゴ脂質および海藻エキスからなる群から選ばれる成分の少なくとも1つとを含有してなる化粧料に関する。

## 【0012】

【発明の実施の形態】ヒドロキシプロリンは、コラーゲン中の主要構成アミノ酸成分として、また、エラスチンの構成アミノ酸成分として自然界に広く存在する。天然に存在するヒドロキシプロリンとしては、プロリンがD体かL体か、水酸基の位置が3位か4位か、およびその立体異性体がシス体かトランス体かによって、8種類の立体異性体が知られている。

【0013】通常は、トランス-4-ヒドロキシー-L-プロリンが一般的であり、他の立体異性体の存在は自然界では極めて限定されている。

【0014】ヒドロキシプロリンは、ブタやウシ等の動物由来のコラーゲンを加水分解し、常法により精製して取得することができる。これら天然物由来のヒドロキシプロリンを取得する場合には、動物由来のウイルスや、狂牛病の原因タンパク質であるプリオン等の混入に充分注意する必要がある。

【0015】本発明で用いるヒドロキシプロリンとしては、上記の方法で取得あるいは製造したいずれのヒドロキシプロリンも使用することができるが、動物由来のウイルスやプリオン等の混入のない、微生物を用いて製造したヒドロキシプロリンが好ましい。

【0016】微生物としては、アミコラトプシス (Amiclatopsis) 属、ダクチロスポランジウム (Dactylosporangium) 属およびストレプトマイセス (Streptomyces) 属から選ばれる属に属する微生物由来のプロリン3位水酸化酵素またはプロリン4位水酸化酵素遺伝子を導入された微生物等を用いることができる。アミコラトプシス属、ダクチロスポランジウム属およびストレプトマイセス属から選ばれる属に属する微生物由来のプロリン3位水酸化酵素またはプロリン4位水酸化酵素遺伝子の微生物への導入は、Molecular Cloning, A Laboratory Manual, Second Edition, Cold Spring Harbor Laboratory Press (1989)、Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons (1987-1997)等に記載の方法に準じて行うことができる。

【0017】また、例えば、トランス-4-ヒドロキシー-L-プロリンは、アミコラトプシス属またはダクチロスポランジウム属より単離したプロリン4位水酸化酵素 (特開平7-313179号公報)を用いて製造することができ、また、シス-3-ヒドロキシー-L-プロリンは、ストレプトマイセス属より単離したプロリン3位水酸化酵素 (特開平7-322885号公報)を用いて製造

することもできる [バイオインダストリー, 14, 31 (1997)]。

【0018】本発明で用いるヒドロキシプロリンのN-アシル化誘導体のアシル部分としては、例えば、炭素数2~23の直鎖または分岐状のアシルがあげられ、より具体的には、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル、デカノイル、エイコサノイル、ラウロイル等があげられるが、中でも、アセチル、プロピオニルが好ましい。

【0019】ヒドロキシプロリンのN-アシル化誘導体は、公知の方法により製造することができる。

【0020】即ち、好ましくは炭素数1~22のアルキル基を有する脂肪酸の活性誘導体 (酸無水物、酸塩化物等)を用い、ヒドロキシプロリンを水性媒体中または有機溶媒中でN-アシル化することにより調製できる。

【0021】得られたヒドロキシプロリンのN-アシル化誘導体は、結晶化、クロマトグラフィー等の通常の精製法を用いて精製することができる。

【0022】ヒドロキシプロリンもしくはヒドロキシプロリンのN-アシル化誘導体の塩における塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム、テトラメチルアンモニウム等のアンモニウム塩、モルホリン、ピペリジン等の付加した有機アミン付加塩等があげられる。

【0023】本発明の化粧料において、シス/トランス-4-ヒドロキシー-L/D-プロリン、シス/トランス-3-ヒドロキシー-L/D-プロリン等のヒドロキシプロリンもしくはヒドロキシプロリンのN-アシル化誘導体またはその塩は、単独または混合して用いることができる。

【0024】これらヒドロキシプロリンもしくはそのN-アシル化誘導体またはその塩の化粧料中の含有量は、目的とする効果に応じて広い範囲で増減することができる。

【0025】本発明の化粧料において、ヒドロキシプロリンもしくはそのN-アシル化誘導体またはその塩は、全重量に対し、好ましくは0.01~5重量%含有され、より好ましくは0.1~5重量%、さらに好ましくは0.5~3重量%含有される。

【0026】水溶性ビタミンとしては、化粧品に配合可能なものなどのようなものでもよいが、好ましくは、ビタミンB1、ビタミンB2、ビタミンB6、ピリドキシン、塩酸ピリドキシン、ビタミンB12、パントテン酸、ニコチン酸、ニコチン酸アミド、葉酸、ビタミンC、ビタミンH等があげられ、それらの塩 (チアミン塩酸塩、アスコルビン酸ナトリウム塩等) や誘導体 (アスコルビン酸-2-リン酸ナトリウム塩、アスコルビン酸-2-リン酸マグネシウム塩等) も本発明で用いられる

水溶性ビタミンに含まれる。水溶性ビタミンは、微生物変換法、微生物の培養物からの精製法、酵素法または化学合成法等の常法により、取得することができる。

【0027】油溶性ビタミンとしては、化粧品に配合可能なものなどのようなものでもよいが、好ましくは、ビタミンA、カロチン、ビタミンD2、ビタミンD3、ビタミンE (d1- $\alpha$ -トコフェロール、d- $\alpha$ -トコフェロール、d- $\delta$ -トコフェロール) 等があげられ、それらの誘導体 (パルミチン酸アスコルビン、ステアリン酸アスコルビン、ジパルミチン酸アスコルビン、酢酸d1- $\alpha$ -トコフェロール、ニコチン酸d1- $\alpha$ -トコフェロール、D-パントテニルアルコール、D-パントテニルエチルエーテル等) 等も本発明で用いられる油溶性ビタミンに含まれる。油溶性ビタミンは、微生物変換法、微生物の培養物からの精製法、酵素法または化学合成法等の常法により、取得することができる。

【0028】高分子ペプチドとしては、化粧品に配合可能なものなどのようなものでもよいが、好ましくはコラーゲン、加水分解コラーゲン、ゼラチン、エラスチン、加水分解エラスチン、ケラチン等があげられる。高分子ペプチドは、微生物の培養物からの精製法、酵素法または化学合成法等の常法により、精製取得することができる。高分子ペプチドは、通常、ブタやウシ等の真皮、蚕の絹繊維等の天然物から精製して用いることができる。

【0029】高分子多糖としては、化粧品に配合可能なものなどのようなものでもよいが、好ましくは、ヒドロキシエチルセルロース、キサンタンガム、ヒアルロン酸ナトリウム、コンドロイチン硫酸またはその塩 (ナトリウム塩等) 等があげられる。例えば、コンドロイチン硫酸またはその塩等は、通常、哺乳動物や魚類から精製して用いることができる。

【0030】スフィンゴ脂質としては、化粧品に配合可能なものなどのようなものでもよいが、好ましくは、セラミド、フィトスフィンゴシン、スフィンゴ糖脂質等があげられる。スフィンゴ脂質は、通常、哺乳類・魚類・貝類・酵母・植物等から常法により精製したり、化学合成法により取得することができる。

【0031】海藻エキスとしては、化粧品に配合可能なものなどのようなものでもよいが、好ましくは、褐藻エキス、紅藻エキス、緑藻エキス等があげられる。また、これらの海藻エキスより精製されるカラギーナン、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸カリウム等も本発明で用いられる海藻エキスに含まれる。海藻エキスは、海藻より常法により精製して取得することができる。

【0032】本発明の化粧料において、水溶性ビタミン、油溶性ビタミン、高分子ペプチド、高分子多糖、スフィンゴ脂質および海藻エキスからなる群から選ばれる

成分は、全重量に対し、好ましくは0.0001~10重量%含有され、より好ましくは0.005~5重量%、さらに好ましくは0.01~3重量%含有される。

【0033】本発明の化粧料には、上記必須成分に加え、必要に応じて通常化粧料に配合される他の成分を配合してもよい。

【0034】他に加えてもよい配合成分としては、油脂成分、保湿剤、エモリエント剤、界面活性剤、有機および無機顔料、有機粉体、紫外線吸収剤、防腐剤、殺菌剤、酸化防止剤、植物抽出物、pH調整剤、アルコール、色素、香料、血行促進剤、冷感剤、制汗剤、精製水等があげられる。

【0035】油脂成分としては、エステル系油脂、炭化水素系油脂、シリコーン系油脂、フッ素系油脂、動物・植物油脂等があげられる。

【0036】エステル系油脂としては、トリ2-エチルヘキサン酸グリセリル、2-エチルヘキサン酸セチル、ミリスチン酸イソプロピル、ミリスチン酸ブチル、パルミチン酸イソプロピル、ステアリン酸エチル、パルミチン酸オクチル、イソステアリン酸イソセチル、ステアリン酸ブチル、リノール酸エチル、リノール酸イソプロピル、オレイン酸エチル、ミリスチン酸イソセチル、ミリスチン酸イソステアリル、パルミチン酸イソステアリル、ミリスチン酸オクチルドデシル、イソステアリン酸イソセチル、セバシン酸ジエチル、アジピン酸ジイソプロピル、ネオペンタン酸イソアルキル、トリ (カプリル・カプリン酸) グリセリル、トリ2-エチルヘキサン酸トリメチロールプロパン、トリイソステアリン酸トリメチロールプロパン、テトラ2-エチルヘキサン酸ペンタエリスリトール、カプリル酸セチル、ラウリン酸デシル、ラウリン酸ヘキシル、ミリスチン酸デシル、ミリスチン酸ミリスチル、ミリスチン酸セチル、ステアリン酸ステアリル、オレイン酸デシル、リシノレイン酸セチル、ラウリン酸イソステアリル、ミリスチン酸イソトリデシル、パルミチン酸イソセチル、ステアリン酸オクチル、ステアリン酸イソセチル、オレイン酸イソデシル、オレイン酸オクチルドデシル、リノール酸オクチルドデシル、イソステアリン酸イソプロピル、2-エチルヘキサン酸セトステアリル、2-エチルヘキサン酸ステアリル、イソステアリン酸ヘキシル、ジオクタン酸エチレングリコール、ジオレイン酸エチレングリコール、ジカプリン酸プロピレングリコール、ジ (カプリル・カプリン酸) プロピレングリコール、ジカプリル酸プロピレングリコール、ジカプリン酸ネオペンチルグリコール、ジオクタン酸ネオペンチルグリコール、トリカプリル酸グリセリル、トリウンデシル酸グリセリル、トリイソパルミチン酸グリセリル、トリイソステアリン酸グリセリル、ネオペンタン酸オクチルドデシル、オクタン酸イソステアリル、イソノナン酸オクチル、ネオデカン酸ヘキシルデシル、ネオデカン酸オクチルドデシル、イソステアリ

ン酸イソセチル、イソステアリン酸イソステアリル、イソステアリン酸オクチルデシル、ポリグリセリンオレイン酸エステル、ポリグリセリンイソステアリン酸エステル、クエン酸トリイソセチル、クエン酸トリイソアルキル、クエン酸トリイソオクチル、乳酸ラウリル、乳酸ミリスチル、乳酸セチル、乳酸オクチルデシル、クエン酸トリエチル、クエン酸アセチルトリエチル、クエン酸アセチルトリブチル、クエン酸トリオクチル、リンゴ酸ジイソステアリル、ヒドロキシステアリン酸2-エチルヘキシル、コハク酸ジ2-エチルヘキシル、アジピン酸ジイソブチル、セバシン酸ジイソプロピル、セバシン酸ジオクチル、ステアリン酸コレステリル、イソステアリン酸コレステリル、ヒドロキシステアリン酸コレステリル、オレイン酸コレステリル、オレイン酸ジヒドロコレステリル、イソステアリン酸フィトステリル、オレイン酸フィトステリル、12-ステアロイルヒドロキシステアリン酸イソセチル、12-ステアロイルヒドロキシステアリン酸ステアリル、12-ステアロイルヒドロキシステアリン酸イソステアリル等のエステル類等があげられる。

【0037】炭化水素系油脂としては、スクワラン、流動パラフィン、 $\alpha$ -オレフィンオリゴマー、イソパラフィン、セレシン、パラフィン、流動イソパラフィン、ポリブテン、マイクロクリスタリンワックス、ワセリン等の炭化水素系油脂等があげられる。

【0038】シリコーン系油脂としては、ポリメチルシリコーン、メチルフェニルシリコーン、メチルシクロポリシロキサン、オクタメチルポリシロキサン、デカメチルポリシロキサン、ドデカメチルシクロシロキサン、ジメチルシロキサン・メチルセチルオキシシロキサン共重合体、ジメチルシロキサン・メチルステアロキシシロキサン共重合体、アルキル変性シリコーン油、アミノ変性シリコーン油等があげられる。

【0039】フッ素系油脂としては、パーフルオロポリエーテル等があげられる。

【0040】動物・植物油脂としては、アボカド油、アルモンド油、オリーブ油、ゴマ油、コメヌカ油、サフラワー油、大豆油、トウモロコシ油、ナタネ油、杏仁油、パーム核油、パーム油、ヒマシ油、ヒマワリ油、ブドウ種子油、綿実油、ヤシ油、クイナッツ油、小麦胚芽油、コメ胚芽油、シアバター、月見草油、マカデミアナッツ油、メドホーム油、卵黄油、牛脂、馬油、ミンク油、オレンジラフィー油、ホホバ油、キャンデリラワックス、カルナバワックス、液状ラノリン、硬化ヒマシ油等の動物・植物油脂があげられる。

【0041】保湿剤としては、水溶性低分子保湿剤、脂溶性低分子保湿剤、水溶性高分子、脂溶性高分子等があげられる。

【0042】水溶性低分子保湿剤としては、セリン、グルタミン、ソルビトール、マンニトール、ピロリドン-

カルボン酸ナトリウム、グリセリン、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、エチレングリコール、ポリエチレングリコール（重合度 $n=2$ 以上）、ポリプロピレングリコール（重合度 $n=2$ 以上）、ポリグリセリン（重合度 $n=2$ 以上）、乳酸、乳酸塩等があげられる。

【0043】脂溶性低分子保湿剤としては、コレステロール、コレステロールエステル等があげられる。

【0044】水溶性高分子としてはカルボキシビニルポリマー、ポリアスバラギン酸塩、トラガカント、キサンタンガム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、水溶性キチン、キトサン、デキストリン等があげられる。

【0045】脂溶性高分子としてはポリビニルピロリドン・エイコセン共重合体、ポリビニルピロリドン・ヘキサデセン共重合体、ニトロセルロース、デキストリン脂肪酸エステル、高分子シリコーン等があげられる。

【0046】エモリエント剤としては、長鎖アシルグルタミン酸コレステリルエステル、ヒドロキシステアリン酸コレステリル、12-ヒドロキシステアリン酸、ステアリン酸、ロジン酸、ラノリン脂肪酸コレステリルエステル等があげられる。

【0047】界面活性剤としては、ノニオン性界面活性剤、アニオン性界面活性剤、カチオン性界面活性剤、両性界面活性剤等があげられる。

【0048】ノニオン性界面活性剤としては、自己乳化型モノステアリン酸グリセリン、プロピレングリコール脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、POE（ポリオキシエチレン）ソルビタン脂肪酸エステル、POEソルビット脂肪酸エステル、POEグリセリン脂肪酸エステル、POEアルキルエーテル、POE脂肪酸エステル、POE硬化ヒマシ油、POEヒマシ油、POE POP（ポリオキシエチレン・ポリオキシプロピレン）共重合体、POE POPアルキルエーテル、ポリエーテル変性シリコーン、ラウリン酸アルカノールアミド、アルキルアミンオキシド、水素添加大豆リン脂質等があげられる。

【0049】アニオン性界面活性剤としては、脂肪酸石鹸、 $\alpha$ -アシルスルホン酸塩、アルキルスルホン酸塩、アルキルアリルスルホン酸塩、アルキルナフタレンスルホン酸塩、アルキル硫酸塩、POEアルキルエーテル硫酸塩、アルキルアミド硫酸塩、アルキルリン酸塩、POEアルキルリン酸塩、アルキルアミドリリン酸塩、アルキロイルアルキルタウリン塩、N-アシルアミノ酸塩、POEアルキルエーテルカルボン酸塩、アルキルスルホコハク酸塩、アルキルスルホ酢酸ナトリウム、アシル化加水分解コラーゲンペプチド塩、パーフルオロアルキルリン酸エステル等があげられる。

【0050】カチオン性界面活性剤としては、塩化アル

キルトリメチルアンモニウム、塩化ステアリルトリメチルアンモニウム、臭化ステアリルトリメチルアンモニウム、塩化セトステアリルトリメチルアンモニウム、塩化ジステアリルジメチルアンモニウム、塩化ステアリルジメチルベンジルアンモニウム、臭化ベヘニルトリメチルアンモニウム、塩化ベンザルコニウム、ステアリン酸ジエチルアミノエチルアミド、ステアリン酸ジメチルアミノプロピルアミド、ラノリン誘導体第四級アンモニウム塩等があげられる。

【0051】両性界面活性剤としては、カルボキシベタイン型、アミドベタイン型、スルホベタイン型、ヒドロキシスルホベタイン型、アミドスルホベタイン型、ホスホベタイン型、アミノカルボン酸塩型、イミダゾリン誘導体型、アミドアミン型等の両性界面活性剤があげられる。

【0052】有機および無機顔料としては、ケイ酸、無水ケイ酸、ケイ酸マグネシウム、タルク、セリサイト、マイカ、カオリン、ベンガラ、クレー、ベントナイト、チタン被膜雲母、オキシ塩化ビスマス、酸化ジルコニウム、酸化マグネシウム、酸化亜鉛、酸化チタン、酸化アルミニウム、硫酸カルシウム、硫酸バリウム、硫酸マグネシウム、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、酸化鉄、群青、酸化クロム、水酸化クロム、カラミンおよびカーボンブラックおよびこれらの複合体等の無機顔料；ポリアミド、ポリエステル、ポリプロピレン、ポリスチレン、ポリウレタン、ビニル樹脂、尿素樹脂、フェノール樹脂、フッ素樹脂、ケイ素樹脂、アクリル樹脂、メラミン樹脂、エポキシ樹脂、ポリカーボネート樹脂、ジビニルベンゼン・スチレン共重合体、シルクパウダー、セルロース、C I ビグメントイエロー、C I ビグメントオレンジ等の有機顔料；およびこれらの無機顔料と有機顔料の複合顔料等があげられる。

【0053】有機粉体としては、ステアリン酸カルシウム等の金属石鹸；セチルリン酸亜鉛ナトリウム、ラウリルリン酸亜鉛、ラウリルリン酸カルシウム等のアルキルリン酸多価金属塩；N-ラウロイル-β-アラニンカルシウム、N-ラウロイル-β-アラニン亜鉛、N-ラウロイルグリシンカルシウム等のアシルアミノ酸多価金属塩；N-ラウロイル-タウリンカルシウム、N-バルミトイル-タウリンカルシウム等のアミドスルホン酸多価金属塩；Nε-ラウロイル-L-リジン、Nε-バルミトイルリジン、Nα-バルミトイルオルニチン、Nα-ラウロイルアルギニン、Nα-硬化牛脂脂肪酸アシルアルギニン等のN-アシル塩基性アミノ酸；N-ラウロイルグリシルグリシン等のN-アシルポリペプチド；α-アミノカプリル酸、α-アミノラウリン酸等のα-アミノ脂肪酸；ポリエチレン、ポリプロピレン、ナイロン、ポリメチルメタクリレート、ポリスチレン、ジビニルベンゼン・スチレン共重合体、四フッ化エチレン等があげられる。

【0054】紫外線吸収剤としては、パラアミノ安息香酸、パラアミノ安息香酸エチル、パラアミノ安息香酸アミル、パラアミノ安息香酸オクチル、サリチル酸エチレングリコール、サリチル酸フェニル、サリチル酸オクチル、サリチル酸ベンジル、サリチル酸ブチルフェニル、サリチル酸ホモメンチル、ケイ皮酸ベンジル、パラメトキシケイ皮酸2-エトキシエチル、パラメトキシケイ皮酸オクチル、ジパラメトキシケイ皮酸モノ2-エチルヘキサン酸グリセリル、パラメトキシケイ皮酸イソプロピル、ジイソプロピル・ジイソプロピルケイ皮酸エステル混合物、ウロカニン酸、ウロカニン酸エチル、ヒドロキシメトキシベンゾフェノン、ヒドロキシメトキシベンゾフェノンスルホン酸およびその塩、ジヒドロキシメトキシベンゾフェノン、ジヒドロキシメトキシベンゾフェノンジスルホン酸ナトリウム、ジヒドロキシベンゾフェノン、テトラヒドロキシベンゾフェノン、4-tert-ブチル-4'-メトキシジベンゾイルメタン、2, 4, 6-トリアニリノ-p-(カルボ-2'-エチルヘキシル-1'-オキシ)-1, 3, 5-トリアジン、2-(2-ヒドロキシ-5-メチルフェニル)ベンゾトリアゾール等があげられる。

【0055】防腐剤としては、メチルパラベン、プロピルパラベン等があげられる。

【0056】殺菌剤としては、ヒノキチオール、トリクロサン、トリクロロヒドロキシジフェニルエーテル、クロルヘキシジグルコン酸塩、フェノキシエタノール、レゾルシン、イソプロピルメチルフェノール、アズレン、サリチル酸、ジシクロピリチオン、塩化ベンザルコニウム、感光素301号、モノニトログアヤコールナトリウム、ウンデシレン酸等があげられる。

【0057】酸化防止剤としては、ブチルヒドロキシアニソール、没食子酸プロピル、エリソルビン酸等があげられる。

【0058】植物抽出物としては、アシタバエキス、アボカドエキス、アマチャエキス、アルテアエキス、アルニカエキス、アロエエキス、アンズエキス、アンズ核エキス、イチヨウエキス、ウイキョウエキス、ウコンエキス、ウーロン茶エキス、エイジツエキス、エチナシ葉エキス、オウゴンエキス、オウバクエキス、オウレンエキス、オオムギエキス、オトギリソウエキス、オドリコソウエキス、オランダカラシエキス、オレンジエキス、カモミラエキス、カロットエキス、カワラヨモギエキス、甘草エキス、カルカデエキス、カキョクエキス、キウイエキス、キナエキス、キューカンバーエキス、クチナシエキス、クマザサエキス、クララエキス、クルミエキス、グレープフルーツエキス、クレマチスエキス、クロレラエキス、クワエキス、ゲンチアナエキス、紅茶エキス、コンフリーエキス、コラーゲン、コケモモエキス、サイシンエキス、サイコエキス、サルビアエキス、サボンソウエキス、ササエキス、サンザシエキス、サン

ショウエキス、シイタケエキス、ジオウエキス、シコンエキス、シソエキス、シナノキエキス、シモツケソウエキス、シャクヤクエキス、ショウブ根エキス、シラカバエキス、スギナエキス、セイヨウキズタエキス、セイヨウサンザシエキス、セイヨウニワトコエキス、セイヨウノコギリソウエキス、セイヨウハッカエキス、セージエキス、ゼニアオイエキス、センキュウエキス、センブリエキス、ダイズエキス、タイソウエキス、タイムエキス、茶エキス、チョウジエキス、チガヤエキス、チンピエキス、トウキエキス、トウキンセンカエキス、トウニンエキス、トウヒエキス、ドクダミエキス、トマトエキス、ニンジンエキス、ニンニクエキス、ノバラエキス、ハイビスカスエキス、バクモンドウエキス、バセリエキス、蜂蜜、ハマメリスエキス、パリエタリアエキス、ヒキオコシエキス、ビサパロール、ビワエキス、フキタンボボエキス、フキノトウエキス、ブクリョウエキス、ブッチャーブルームエキス、ブドウエキス、プロポリス、ヘチマエキス、ベニバナエキス、ペパーミントエキス、ボダイジュエキス、ボタンエキス、ホップエキス、マツエキス、マロニエエキス、ミズバショウエキス、ムクロジエキス、メリッサエキス、モモエキス、ヤグルマギクエキス、ユーカリエキス、ユキノシタエキス、ユズエキス、ヨクイニンエキス、ヨモギエキス、ラベンダーエキス、リングエキス、レタスエキス、レモンエキス、レンゲソウエキス、ローズエキス、ローズマリーエキス、ローマカミツレエキス等があげられる。

【0059】pH調整剤としては、クエン酸、クエン酸ナトリウム、リンゴ酸、リンゴ酸ナトリウム、フマル酸、フマル酸ナトリウム、コハク酸、コハク酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、リン酸一水素ナトリウム等があげられる。

【0060】アルコールとしては、セチルアルコール等の高級アルコールがあげられる。

【0061】なお、他に加えてもよい配合成分はこれに限定されるものではない。また、上記いずれの成分も、本発明の目的、効果を損わない範囲内で配合可能であるが、全重量に対して、好ましくは0.01～5重量%、より好ましくは0.01～3重量%配合される。

ポリエチレングリコールモノステアレート (PEG 55 日光ケミカル社製)	2.00 (%)
自己乳化型モノステアリン酸グリセリン	5.00
セチルアルコール	4.00
スクワラン	6.00
トリ2-エチルヘキサン酸グリセリル	6.00
1, 3-ブチレングリコール	7.00
L-アスコルビン酸-2-リン酸マグネシウム塩	3.00
トランス-4-ヒドロキシ-L-プロリン	1.00

精製水で全量を100とした。

実施例2 ローションの作成

以下の配合比(%)は重量%を意味する)によりローショ

【0062】本発明の化粧料は、溶液、乳化物、練り状混合物等の形状をとることができる。

【0063】化粧料の形態の例としては、特に、限定されず、例えば、乳液、クリーム、化粧水、パック、ファンデーション、ローション、美容液、毛髪化粧料等があげられる。

【0064】本発明の化粧料の具体例としては、洗顔クリーム、洗顔フォーム、クレンジングクリーム、クレンジングミルク、クレンジングローション、マッサージクリーム、コールドクリーム、モイスチャークリーム、乳液、化粧水、パック、アフターシェービングクリーム、日焼け止めクリーム、日焼け用オイル、ボディシャンプー、ヘアシャンプー、ヘアリンス、ヘアトリートメント、養毛料、育毛料、チック、ヘアクリーム、ヘアリキッド、セットローション、ヘアスプレー、ヘアダイ、ヘアブリーチ、カラーリンス、カラスプレー、パーマメントウェーブ液、プレスパウダー、ルースパウダー、アイシャドー、ハンドクリーム、リップスティック等があげられる。

【0065】本発明の化粧料は、ヒドロキシプロリンもしくはヒドロキシプロリンのN-アシル化誘導体またはその塩と、水溶性ビタミン、油溶性ビタミン、高分子ペプチド、高分子多糖、スフィンゴ脂質および海藻エキスからなる群から選ばれる成分(および必要に応じて、前記にあげられる他に加えてもよい配合成分等)とを公知の方法、例えば、「経皮適用製剤開発マニュアル」松本光雄監修 第1版(清至書院 1985年発行)等に記載の方法に準じて、調製することにより、得ることができる。

【0066】本発明の化粧料は、皮膚の保湿、肌荒れ、しわ、肌の弾力性、肌の張りを改善し、また、老化予防、肌質改善に有効である。

【0067】

【実施例】実施例1 クリームの作成

以下の配合比(%)は重量%を意味する)によりクリームを作成した。

【0068】

ンを作成した。

【0069】



トランス-4-ヒドロキシ-L-プロリン	3.00 (%)
L-アスコルビン酸-2-リン酸マグネシウム塩	1.00
水溶性コラーゲン (1%水溶液)	1.00
クエン酸ナトリウム	0.10
クエン酸	0.05
甘草エキス	0.20
1, 3-ブチレングリコール	3.00

精製水で全量を100とした。

作成した。

## 実施例3 パックの作成

【0070】

以下の配合比(%は重量%を意味する)によりパックを

ポリビニルアルコール	13.00 (%)
L-アスコルビン酸-2-リン酸マグネシウム塩	1.00
トランス-4-ヒドロキシ-L-プロリン	5.00
ラウロイルヒドロキシプロリン	1.00
水溶性コラーゲン (1%水溶液)	2.00
1, 3-ブチレングリコール	3.00
エタノール	5.00

精製水で全量を100とした。

作成した。

## 実施例4 美容液の作成

【0071】

以下の配合比(%は重量%を意味する)により美容液を

ヒドロキシエチルセルロース (2%水溶液)	12.00 (%)
キサントガム (2%水溶液)	2.00
トランス-4-ヒドロキシ-L-プロリン	2.00
1, 3-ブチレングリコール	6.00
濃グリセリン	4.00
ヒアルロン酸ナトリウム (1%水溶液)	5.00

精製水で全量を100とした。

ティックを作成した。

## 実施例5 リップスティックの作成

【0072】

以下の配合比(%は重量%を意味する)によりリップス

キャンデリラワックス	10.00 (%)
カルナバワックス	8.00
マイクロクリスタリンワックス	3.00
液状ラノリン	15.00
トリ2-エチルヘキサン酸グリセリル	20.00
硬化ヒマシ油	5.00
トランス-4-ヒドロキシ-L-プロリン	2.00
酢酸d1- $\alpha$ -トコフェロール	0.01

ヒマシ油で全量を100とした。

以下の配合比(%は重量%を意味する)によりローショ

## 実施例6 ローションの作成

ンを作成した。

N-アセチル-トランス-4-ヒドロキシ-L-プロリン	3.00 (%)
L-アスコルビン酸-2-リン酸マグネシウム塩	1.00
褐藻エキス	1.00
クエン酸ナトリウム	0.10
クエン酸	0.05
1, 3-ブチレングリコール	3.00

精製水で全量を100とした。

## 実施例7 クリームの作成

以下の配合比(%は重量%を意味する)によりクリームを作成した。

ポリエチレングリコールモノステアレート	2.00 (%)
自己乳化型モノステアリン酸グリセリン	5.00
セチルアルコール	4.00

スクワラン	6.00
トリ2-エチルヘキサン酸グリセリル	6.00
N-アセチル-トランス-4-ヒドロキシ-L-プロリン	1.00
スフィンゴ糖脂質	1.00
1,3-ブチレングリコール	7.00

精製水で全量を100とした。

以下の配合比(%は重量%を意味する)によりローションを作成した。

#### 実施例8 ローションの作成

N-アセチル-トランス-4-ヒドロキシ-L-プロリン	3.00 (%)
L-アスコルビン酸-2-リン酸マグネシウム塩	1.00
水溶性コラーゲン(1%溶液)	1.00
クエン酸ナトリウム	0.10
クエン酸	0.05
1,3-ブチレングリコール	3.00

精製水で全量を100とした。

果を表1に示す。

#### 試験例1

実施例1で作成したクリームを20人の被験者に毎日1回、28日間塗布して、保湿効果として、SKICON-200〔アイ・ビー・エス(株)社製〕を用い、プローブを被検部位に垂直にあてて皮膚の低周波伝導度(=水分含量)を測定し、塗布前と後の低周波伝導度を比較した。評価結

【0073】なお、被験サンプルの対照群として、実施例1の組成よりトランス-4-ヒドロキシ-L-プロリンおよびL-アスコルビン酸-2-リン酸マグネシウム塩を除く組成物を調製し、20人に塗布した。

【0074】

【表1】

表1

判定	人数	
	対照群	被験群
保湿効果が高まった	3名	11名
保湿効果がやや高まった	5名	4名
変化なし	12名	5名

【0075】表中の評価は以下の通りである(表3、4、6、8についても同様である)。

【0076】保湿効果が高まった: 相対伝導度115%以上

やや高まった: 相対伝導度105%以上115%未満

変化なし: 相対伝導度105%未満

また、相対伝導度は以下の式により求めた。

【0077】相対伝導度=塗布後の低周波伝導度/塗布前の低周波伝導度×100(%)

表1より、有効を示した割合は75%であり、本発明の化粧品は高い保湿効果を示した。

#### 試験例2

実施例2で作成したローションを12名の被験者に毎日1回、28日間塗布し、肌の弾力性の評価をキュートメータ(Cutometer SEM 474 COURAGEKHAZAKA electronic GmbH社製)を用いて行った。評価結果を表2に示す。

【0078】なお、被験サンプルの対照群として、実施例2の組成よりトランス-4-ヒドロキシ-L-プロリンおよびL-アスコルビン酸-2-リン酸マグネシウム塩および水溶性コラーゲンを除く組成物を調製し、12人に塗布した。

【0079】

【表2】

表2

判定	人数	
	対照群	被験群
弾力性が改良された	2名	4名
弾力性がやや改良された	3名	3名
変化なし	7名	5名

【0080】表中の評価は以下の通りである(表7についても同様である)。

【0081】弾力性が改良された: 相対弾力性115%以上

弾力性がやや改良された: 相対弾力性105%以上115%未満

変化なし: 相対弾力性105%未満

また、相対弾力性は以下の式により求めた。

【0082】相対弾力性=塗布後の弾力性/塗布前の弾力性×100(%)

表2より、有効を示した割合は58%であり、本発明の化粧品は高い肌の老化抑制作用を示すことがわかった。

## 試験例3

実施例3で作成したパックを14名の被験者に毎日1回20分間、28日間パックし肌の保湿効果として、SKICON-200〔アイ・ビー・エス(株)社製〕を用い、プローブを被検部位に垂直にあてて皮膚の低周波伝導度(=水分含量)を測定し、塗布前と後の低周波伝導度を比較した。評価結果を表3に示す。

【0083】なお、被験サンプルの対照群として、実施例3の組成よりトランス-4-ヒドロキシ-4-アピロリンおよびトランス-4-ヒドロキシ-4-アピロリンおよびトランス-4-ヒドロキシ-4-アピロリンを除く組成物を調製し、14人に塗布した。

【0084】

【表3】

表3

判定	人数	
	対照群	被験群
保湿効果が高まった	2名	9名
保湿効果がやや高まった	3名	4名
変化なし	9名	1名

【0085】表3より、有効を示した割合は93%であり、本発明の化粧料は非常に高い保湿効果を示した。

## 試験例4

実施例4で作成した美容液を14名の被験者に毎日1回、28日間塗布して、保湿効果として、SKICON-200〔アイ・ビー・エス(株)社製〕を用い、プローブを被検部位に垂直にあてて皮膚の低周波伝導度(=水分含量)を測定し、塗布前と後の低周波伝導度を比較した。評価結

果を表4に示す。

【0086】なお、被験サンプルの対照群として、実施例4の組成よりトランス-4-ヒドロキシ-4-アピロリンおよびトランス-4-ヒドロキシ-4-アピロリンを除く組成物を調製し、14人に塗布した。

【0087】

【表4】

表4

判定	人数	
	対照群	被験群
保湿効果が高まった	2名	8名
保湿効果がやや高まった	3名	4名
変化なし	9名	2名

【0088】表4より、有効を示した割合は86%であり、本発明の化粧料は非常に高い保湿効果を示した。

## 試験例5

実施例5で作成したリップスティックを12人の被験者に毎日1回、28日間塗布し、肌質改善効果として唇の外観を観察し、塗布前と比較して評価した。評価結果を表5に示す。

【0089】なお、被験サンプルの対照群として、実施例5の組成よりトランス-4-ヒドロキシ-4-アピロリンおよびトランス-4-ヒドロキシ-4-アピロリンを除く組成物を調製し、12人に塗布した。

【0090】

【表5】

表5

判定	人数	
	対照群	被験群
外観が滑らかになった	2名	6名
外観がやや滑らかになった	3名	4名
変化なし	7名	2名

【0091】表5より、有効を示した割合は83%であり、本発明の化粧料は高い肌質改善効果を示した。

## 試験例6

実施例6で作成したローションを12人の被験者に毎日1回、28日間塗布し、保湿効果として、SKICON-200〔アイ・ビー・エス(株)社製〕を用い、プローブを被検部位に垂直にあてて皮膚の低周波伝導度(=水分含量)を測定し、塗布前と塗布後の低周波伝導度を比較した。評

価結果を表6に示す。

【0092】なお、被験サンプルの対照群として、実施例6の組成よりN-アセチル-トランス-4-ヒドロキシ-4-アピロリンおよびトランス-4-ヒドロキシ-4-アピロリンを除く組成物を調製し、12人に塗布した。

【0093】

【表6】

表6

判定	人数	
	対照群	被験群
保湿効果が高まった	2名	4名
保湿効果がやや高まった	3名	3名
変化なし	7名	5名

【0094】表6より、有効を示した割合は58%であり、本発明の化粧料は高い保湿効果を示した。

## 試験例7

実施例7で作成したクリームを20人の被験者に毎日1回、28日間塗布し、評価結果を肌の弾力性の評価をキュートメータ (Cutometer SEM 474 COURAGEKHAZAKA electronic Gm bh社製) を用いて行った。評価結果を表7に

示す。

【0095】なお、被験サンプルの対照群として、実施例7の組成よりスフィンゴ糖脂質およびN-アセチル-トランス-4-ヒドロキシ-シレープロリンを除く組成物を調製し、20人に塗布した。

【0096】

【表7】

表7

判定	人数	
	対照群	被験群
弾力性が改良された	3名	11名
弾力性がやや改良された	5名	4名
変化なし	12名	5名

【0097】表7より、有効を示した割合は75%であり、本発明の化粧料は肌の老化抑制作用を示すことがわかった。

## 試験例8

実施例8で作成したローションを12人の被験者に毎日1回、28日間塗布し、保湿効果として、SKICON-200 (アイ・ビー・エス (株) 社製) を用い、プローブを被験部位に垂直にあてて皮膚の低周波伝導度 (=水分含量) を測定し、塗布前と塗布後の低周波伝導度を比較した。評

価結果を表8に示す。

【0098】なお、被験サンプルの対照群として、実施例8の組成よりN-アセチル-トランス-4-ヒドロキシ-シレープロリンおよびL-アスコルビン酸-2-リン酸マグネシウム塩および水溶性コラーゲンを除く組成物を調製し、12人に塗布した。

【0099】

【表8】

表8

判定	人数	
	対照群	被験群
保湿効果が高まった	2名	4名
保湿効果がやや高まった	3名	3名
変化なし	7名	5名

【0100】表8より、有効を示した割合は58%であり、本発明の化粧料は高い保湿効果を示した。

【0101】

【発明の効果】本発明によれば、保湿機能に付け加えて、肌の老化抑制作用および肌質改善作用を有する化粧料が提供される。

フロントページの続き

(51)Int. Cl.<sup>7</sup>

A61K 7/00

識別記号

F I

A61K 7/00

(参考)

N  
U

(12) 冊2002-80321 (P2002-80321A)

Fターム(参考) 4C083 AA111 AA112 AA122 AC012  
AC022 AC072 AC102 AC122  
AC302 AC392 AC422 AC581  
AC582 AC661 AC662 AD112  
AD211 AD282 AD332 AD352  
AD392 AD411 AD432 AD512  
AD571 AD611 AD642 AD662  
CC01 CC04 CC05 CC07 CC13  
DD11 DD23 DD31 EE12